

FAMILY SEARCH/ENGLISH ABSTRACT FOR FR 2190430

Now charging Subaccount 06275-310US1

FILES SEARCHED:

Selected file: PLUSPAT

PLUSPAT - (c) Questel-Orbit, All Rights Reserved.

Comprehensive Worldwide Patents database

New Patent Citation Commands & FAM Citation Report - see INFO PATCITE

Last update of file: 2003/10/08 (YYYY/MM/DD) 2003-40/UP (basic update)

Selected file: WPAT

Welcome to Derwent World Patent Index, (c) Derwent Information Ltd

UP (basic) , UE (equiv) , UA (poly) , UB (chem) updates thru 2003-65

US Patent Applications are in 11 digit format: USYYYYNNNNNNN/pn

New: Derwent Manual Code Definition Look-up File - see INFO DWPIMC

Last database update : 2003/10/10 (YYYY/MM/DD)

Selected file: INPD

You are now connected to INPADOC

Covers 1968/1973 thru weekly updates (2003-40)

For information on content, (...)INFO INPD.

Selected file: USPAT

US Patents Full Text of United States Patent and Trademark Office

Coverage : 1971 to present (2003-41/UP)

Last database update : 2003/10/07 (YYYY/MM/DD)

For complete file information : see INFO USPAT

NEW 09/09/03 Kind Code for US Design patents from D to S1

Selected file: USAPPS

US Patent Applications full-text from USPTO (c) Questel.Orbit

Coverage: from beginning of Pre-Grant publication in March 2001

Reloaded: FactSheet on web. Pricing, see: INFO USAPPS

Last database update: 2003/10/09 (YYYY/MM/DD) 2003-41/UP

Selected file: IFIPAT

IFIPAT Claims/US Patents (c) IFI /CLAIMS(R) Patent Services

Thru PGP pd=2003-10-02(2003-40/uap); Grant PD=2003-10-07 (2003-41/up)

Std Biblio thru PGP PD=2001-11(2002-11/UAM);Grant PD=2003-04 (2003-09/UM)

Chem Indxg thru PGP PD=2002-10(2003-09/uab);Grant PD=2002-10(2003-09/UB)

Reloaded Nov 2002: updated US Classes: new PGP update codes UAM and UAB.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

RESULTS:

PATENT FAMILY

#	Patent No.	Kind	Date	Applic.No.	Date
1)	FR2190430	A1	19740201	1972FR-0023481	19720629
	FR2190430	B1	19750620		
				Priority :	
				1972FR-0023481	19720629

1 / 1 *PLUSPAT - ©QUESTEL-ORBIT*

Patent Number :

FR2190430 A1 19740201 [FR2190430]

Publication Stage :

(A1) Application, first publication

Patent Assignee :

(A1) FERLUX (FR)

Patent Assignee :

FERLUX CHIMIE SA

Intl Patent Class :

(A1) A61K-027/00 C07C-131/00 C07D-00X

Patent Number 2 :

FR2190430 B1 19750620 [FR2190430]

Publication Stage 2 :

(B1) Patent of invention (2nd publication)

Patent Assignee 2 :

(B1) FERLUX (FR)

Intl Patent Class 2 :

(B1) A61K-027/00 C07C-131/00 C07D-00X

Application Nbr :

FR7223481 19720629 [1972FR-0023481]

Priority Details :

FR7223481 19720629 [1972FR-0023481]

EPO ECLA Class :

C07D-295/12B1G

EPO Dutch Class :

124BG17M3B; 124HC1B7F1+B6A5

Document Type :

Basic

1 / 2 *LEGALI - ©LEGSTAT*

Patent Number :

FR 2190430 [FR2190430]

Application Details :

FR 7223481/72 19720629 [1972FR-0023481]

Document Type :

FR-PN

Action Taken :

19720629 FR/AE-A

APPLICATION DATE

DATE DE LA DEMANDE

FR 7223481/72 19720629 [1972FR-0023481]

Update Code

THIS PAGE BLANK (USPTO)

2 / 2 *LEGALI* - ©LEGSTAT

Application Details :

FR 7223481/72 0 [1972FR-0023481]

Document Type :

FR-AN

Action Taken :

19740201 FR/AGA-A1 [+]

FIRST PUBLICATION OF APPLICATION

DELIVRANCE (PREM. PUB. DEMANDE DE BREVET)

(FR 2190430 19740201 [FR2190430])

19750620 FR/AGA-B1 [+]

SECOND PUBLICATION OF PATENT

DELIVRANCE (DEUX. PUB. BREVET)

(FR 2190430 19750620 [FR2190430])

19760813 FR/ST [-]

LAPSED

CONSTATATION DE DECHEANCES

Update Code :

1989-42

THIS PAGE BLANK (USPTO)

ENHANCED ENGLISH ABSTRACT FOR FR 2190430

1 / 1 WPAT - ©Thomson Derwent

Accession Nbr :

1974-23426V [13]

Title :

N-aminomethylhydroxamic acids - with antiinflammatory activity prepared by Mannich reaction

Derwent Classes :

B03

Patent Assignee :

(FERL) FERLUX-CHIMIE J A

Nbr of Patents :

1

Nbr of Countries :

1

Patent Number :

FR2190430 A 19740308 DW1974-13 *

Priority Details :

1972FR-0023481 19720629

IPC's :

A61K-027/00 C07C-131/00 C07D-000/00

Abstract :

FR2190430 A

Cpds of formula and their acid-addition salts where R1 is alkyl, aryl, or a heterocyclic group; R2 and R3 are alkyl or, together with the attached N-atom may form a heterocyclic ring. They have antiflammatory activity, the preferred cpds having R1 = phenyl; antiinflammatory activity in the carrageenan - induced rat-foot oedema test indicates a reduction of 11 to 55% by a dose of 100-200 mg/kg.

Manual Codes :

CPI: B07-H B10-A18 B12-D07

Update Basic :

1974-13

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(A n'utiliser que pour
le classement et les
commandes de reproduction).

2.190.430

(21) N° d'enregistrement national :
(A utiliser pour les paiements d'annuités,
les demandes de copies officielles et toutes
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

72.23481

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

1^{re} PUBLICATION

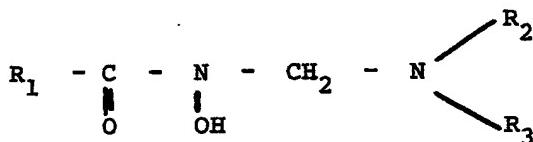
- (22) Date de dépôt 29 juin 1972, à 13 h 50 mn.
(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 5 du 1-2-1974.
- (51) Classification internationale (Int. Cl.) A 61 k 27/00//C 07 c 131/00; C 07 d.
- (71) Déposant : Société dite : FERLUX-CHIMIE S.A., résidant en France.
- (73) Titulaire : *Idem* (71)
- (74) Mandataire : Cabinet Guerbilsky, 38, avenue Hoche, 75008 Paris.
- (54) Dérivés d'acides hydroxamiques, procédé pour leur préparation et médicaments en comportant.
- (72) Invention de :
- (33) (32) (31) Priorité conventionnelle :

2190430

La présente invention concerne de nouveaux composés dérivés d'acides hydroxamiques, ainsi que leur préparation et leur application dans la constitution de médicaments.

Les composés selon l'invention présentent la formule générale:

5



10 dans laquelle :

R_1 est un reste alcoyle ou aryle ou un hétérocycle,

R_2 et R_3 sont des restes alcoyle, pouvant former un cycle, ces composés pouvant être sous forme de sels.

15 Des composés selon l'invention sont notamment des acides benzohydroxamiques, R_1 étant alors un cycle benzénique, éventuellement substitué par au moins un radical alcoxy ou nitro ou par un halogène.

20 D'autres composés selon l'invention sont des dérivés d'acides acéto-hydroxamiques, R_1 étant alors un radical méthyle, ou des dérivés d'acides cinnamo-hydroxamiques, R_1 étant un radical styrylique $C_6H_5 - CH = CH -$, ou encore d'acides nicotino-hydroxamiques, R_1 étant un cycle pyridinique.

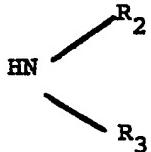
25 Dans ces composés, les restes R_2 et R_3 forment de préférence un cycle, et notamment un cycle morpholino, pipéridino, méthyl-4 pipéridino ou N-méthyl pipérazino.

Les composés selon l'invention, tels que définis ci-dessus, sont des N-bases qui peuvent être obtenues par amino-méthylation d'un acide hydroxamique correspondant selon la réaction de MANNICH.

30 Le procédé de préparation selon l'invention consiste ainsi à faire réagir un acide hydroxamique de formule :

35

avec du formaldéhyde et une amine de formule :



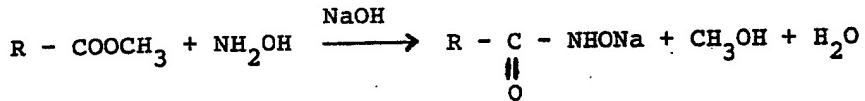
2190430

R_1 , R_2 , R_3 , ayant les significations déjà mentionnées.

De préférence, le procédé s'effectue en deux étapes, en faisant réagir l'amine et le formaldéhyde en proportions sensiblement équimoléculaires avant d'ajouter l'acide hydroxamique au mélange.

Les acides hydroxamiques utilisés peuvent être préparés par tous procédés connus. De préférence, on fait réagir un ester avec une solution d'hydroxylamine pour former un hydroxamate selon une réaction du type :

10



L'acide hydroxamique est ensuite libéré à partir du sel, notamment par mise en suspension dans l'acide acétique ou par séparation sur résine échangeuse d'ions.

Les composés selon l'invention sont des produits utiles du point de vue pharmacologique, en particulier du fait qu'ils présentent des propriétés anti-inflammatoires. Pour la constitution de médicaments, des exemples de composés particulièrement intéressants sont ceux où R_1 est un cycle benzénique, et où R_2 et R_3 forment un cycle pipéridino, méthyl-4 pipéridino ou N-méthyl pipérazino.

La préparation et les propriétés de composés selon l'invention sont décrites ci-après dans le cadre d'exemples particuliers de réalisation, qui sont donnés à titre explicatif et nullement limitatif.

On décrira tout d'abord la méthode générale appliquée dans ces exemples pour la préparation de N-bases de Mannich.

Dans un réacteur muni d'une agitation mécanique, surmonté d'une ampoule à brome, on introduit 0,05 mole d'amine secondaire. Le réacteur est placé dans un bain de glace, de manière à amener son contenu aux environs de 0°C.

Par l'ampoule à brome on introduit goutte à goutte et sous agitation, une quantité équimoléculaire de formaldéhyde en solution aqueuse à 30%. La réaction est exothermique et l'on constate l'apparition de vapeurs blanchâtres.

On poursuit l'agitation environ 10 minutes. Le mélange prend alors un aspect généralement limpide ; il est laiteux avec la

pipéridine et la méthyl-pipéridine.

Toujours à froid on introduit 0,05 mole d'acide hydroxamique et on laisse revenir le réacteur à la température ambiante.

On chauffe ensuite le mélange au bain-marie pour éliminer l'eau de la réaction qui vient se condenser sur le couvercle froid du réacteur. Le temps de chauffage et la température varient avec chaque composé.

Le produit de la réaction peut prendre l'aspect d'une pâte consistante, parfois même d'un solide ou au contraire demeurer huileux. Le traitement ultérieur varie selon ces deux éventualités :

a) Dans le premier cas, on reprend le résidu par l'éther, quelquefois par l'acétonitrile. On effectue plusieurs lavages jusqu'à obtention de cristaux blancs que l'on essore.

Les produits bruts ainsi obtenus donnent généralement des analyses et des spectres satisfaisants. Les essais de recristallisation s'avèrent délicats et conduisent assez souvent à des désaminations.

b) Lorsqu'on obtient une huile, on peut en isoler la base de Mannich sous forme de chlorhydrate par la technique suivante :

On lave à l'eau ou à l'éther pour éliminer éventuellement l'amine qui n'aurait pas réagi, puis on dissout cette huile dans le minimum de méthanol.

On refroidit la solution vers 0°C et l'on y fait barboter un courant de gaz chlorhydrique jusqu'à acidité franche (pH = 4 à 5).

Le chlorhydrate est ensuite précipité par l'éther et isolé par filtration.

EXEMPLE I

Acide N[(morpholino-4)méthyl]benzohydroxamique.

L'acide benzohydroxamique est préparé en ajoutant sous bonne agitation 0,1 mole d'ester (13,6 g de benzoate de méthyle) à 180 cm³ d'une solution d'hydroxylamine base préparée par réaction d'une solution de 139 g de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 800 cm³ de méthanol et d'une solution de 120 g de soude dans 800 cm³ de méthanol.

Le précipité d'hydroxamate obtenu est séparé puis mis en suspension dans un excès d'acide acétique. Le mélange est agité vigoureusement jusqu'à ce que le pH se stabilise aux environs

2190430

de 5.

Le produit est ensuite séparé par filtration, lavé à l'eau froide, et séché au dessicateur sous vide en présence de gel de silice.

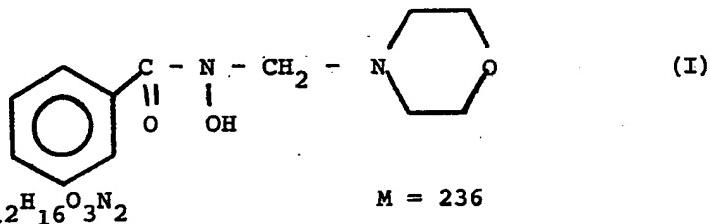
5 En utilisant les quantités suivantes :

- Solution méthanolique d'hydroxylamine base ... 180 cm³
 - Benzoate de méthyle 13,6 g (0,1 mole)
 - Acide acétique 1,25 N q.s.p. pH = 4,
- on a obtenu 8,5 g d'acide hydroxamique se présentant sous la forme
10 d'une poudre blanche. Rendement : 69%.

Après recristallisation dans l'acétate d'éthyle, le rendement est de 80%. On peut aussi utiliser l'acide acétique N ou l'alcool.

L'acide N [(morpholino-4)méthyl] benzohydroxamique.

15



20 est préparé par la méthode générale décrite en utilisant les quantités suivantes :

- Morpholine 4,35 g (0,05 mole)
- Solution aqueuse de formol à 30% 5 cm³ (0,05 mole)
- Acide benzohydroxamique 6,85 g (0,05 mole).

25 Le mélange réactionnel est tout d'abord huileux. La cristallisation de cette huile se produit spontanément, sans chauffage, au bout de trois jours.

La purification est effectuée par lavage à l'éther.

Produit brut obtenu : 7,3 g

30 Rendement : 62%

Fusion = 84-85°C.

Analyse : Eléments calculé % trouvé %

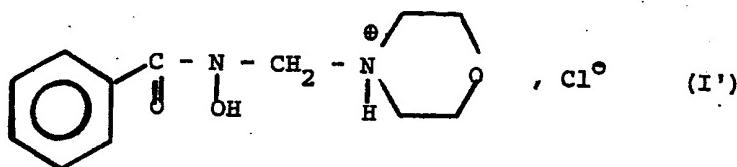
C	61,02	60,64
---	-------	-------

H	6,78	6,73
---	------	------

N	11,86	11,93
---	-------	-------

35 On a également obtenu le chlorhydrate de ce composé :

5



préparé à partir de la base cristallisée.

Rendement : 70%

10 F = 162-164°C.

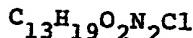
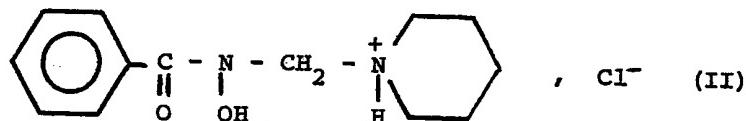
Analyse :

	<u>Eléments</u>	<u>Calc. %</u>	<u>Trouvé %</u>
15	C	52,84	52,15
	H	6,24	6,21
	N	10,27	10,26
	Cl	13,03	13,05

EXEMPLE II

20 Acide N [(pipéridino-1)méthyl] benzohydroxamique.
(Chlorhydrate)

25



M = 270,5

30 Ce composé est préparé selon la méthode générale décrite en utilisant les produits et quantités suivants :

- Pipéridine 4,25 g (0,05 mole)
- Solution aqueuse de formol à 30% 5 cm³ (0,05 mole)
- Acide benzohydroxamique 6,85 g (0,05 mole)

35 En fin de réaction, on effectue un chauffage progressif du mélange réactionnel, d'une durée d'une heure, jusqu'à une température de 50°C. Le produit de la réaction reste huileux.

Cette huile est alors lavée à l'eau, dissoute dans l'éther et séchée une nuit sur sulfate de sodium anhydre. Cette solution,

après élimination du sulfate de sodium, est traitée par l'éther chlorhydrique de façon à isoler le produit sous forme de chlorhydrate :

On obtient tout d'abord une huile insoluble dans l'éther,
5 qui cristallise au bout de quelques heures.

Le chlorhydrate est purifié par lavage à l'éther.

Produit obtenu : 5,5 g

Rendement : 41%

F = 132°C.

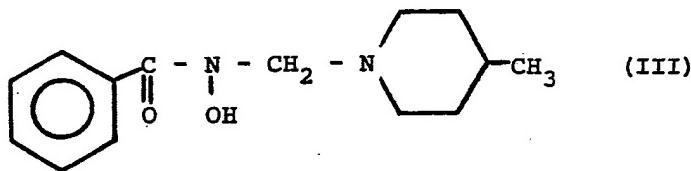
10 Analyse :

	Eléments	Calc. %	Trouvé %
15	C	57,68	55,83
	H	7,02	7,78
	N	10,35	10,44
	Cl	13,12	13,85

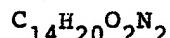
EXEMPLE III

Acide N[(pipéridino-1 méthyl-4)méthyl]benzohydroxamique.

20



25



M = 248

Ce composé est préparé par la même méthode générale à partir des quantités suivantes :

- Méthyl-4 pipéridine 4,95 g (0,05 mole)
- 30 - Solution aqueuse de formol à 30% 5 cm³ (0,05 mole)
- Acide benzohydroxamique 6,85 g (0,05 mole).

Le mélange réactionnel est tout d'abord pâteux ; il devient solide après un chauffage progressif d'une demi-heure jusqu'à 40°C.

35

Purification par lavage à l'éther.

On obtient 7,5 g d'un produit cristallisé blanc.

Rendement : 60%.

F = 104°C.

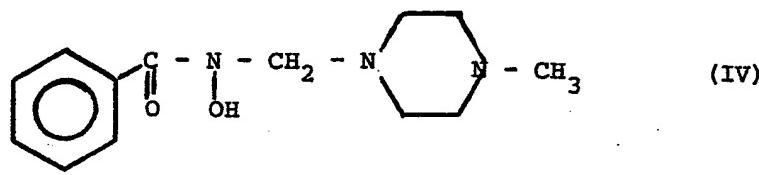
Analyse :

	<u>Eléments</u>	<u>Calc. %</u>	<u>Trouvé %</u>
5	C	67,74	66,95
	H	8,06	8,02
	N	11,29	11,17

EXEMPLE IV

Acide N[(pipérazino-1 méthyl-4)méthyl]benzohydroxamique.

10



15

 $C_{13}H_{19}O_2N_3$ M = 249

Ce composé est préparé par la méthode générale à partir des quantités suivantes :

- N-méthyl pipérazine 5 g (0,05 mole)
- 20 - Solution aqueuse de formol à 30% 5 cm³ (0,05 mole)
- Acide benzohydroxamique 6,85 g (0,05 mole)

Le mélange réactionnel se solidifie au bout de 3/4 d'heure sans qu'il soit nécessaire de le chauffer.

Le produit est lavé à l'éther.

25 Produit brut obtenu : 8,5 g

Rendement : 75%

Recristallisation dans le dioxane : R^{dt} = 80%.

F = 124°C.

Analyse :

	<u>Eléments</u>	<u>Calc. %</u>	<u>Trouvé %</u>
30	C	62,65	61,12
	H	7,63	7,40
	N	16,87	16,12

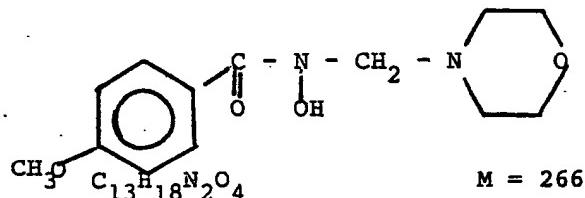
35

EXEMPLE V

Acide N[(morpholino-4)méthyl]méthoxy-4' benzohydroxamique.

2190430

5

 $M = 266$

10

L'acide méthoxy-4 benzohydroxamique est préparé comme

l'acide benzohydroxamique de l'exemple I, à partir de :

- Solution méthanolique d'hydroxylamine base 180 cm^3

15

- Méthoxy-4 benzoate de méthyle $16,6 \text{ g}$ (0,1 mole)

- Acide acétique N q.s.p. pH = 4

L'acide N[(morpholino-4)méthyl]méthoxy-4' benzohydroxamique est préparé par la méthode générale décrite en utilisant :

15

- Morpholine $4,35 \text{ g}$ (0,05 mole)

- Solution aqueuse de formol à 30% 5 cm^3 (0,05 mole)

- Acide méthoxy-4 benzohydroxamique $8,35 \text{ g}$ (0,05 mole)

Le mélange réactionnel subit un chauffage progressif jusqu'à 50°C pendant 1 heure ; il devient pâteux.

20

En le traitant par l'éther, on obtient $9,1 \text{ g}$ d'un produit

blanc cristallisé.

Rendement : 68%

$F = 108^\circ\text{C}$.

Analyse :

25

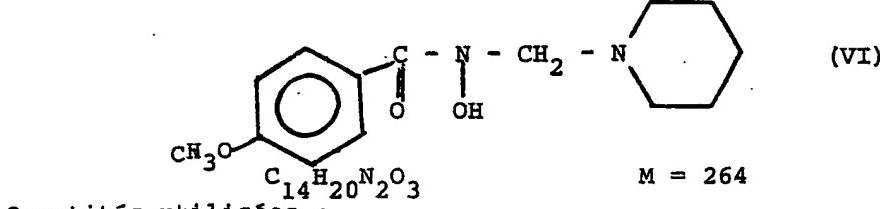
	Eléments	Calc. %	Trouvé %
	C	58,65	58,44
	H	6,77	6,91
	N	10,52	10,11

30

EXEMPLE VI

Acide N[(pipéridino-1)méthyl]méthoxy-4' benzohydroxamique.

35

 $M = 264$

Quantités utilisées :

2190430

- Pipéridine 4,25 g (0,05 mole)

- Solution aqueuse de formol à 30% 5 cm³ (0,05 mole)

- Acide méthoxy-4 benzohydroxamique 8,35 g (0,05 mole)

Le mélange réactionnel subit un chauffage progressif pendant

5 1 heure jusqu'à 45°C.

Purification par lavage à l'éther.

Produit brut obtenu : 8,5 g

Rendement : 63%

F = 111°C

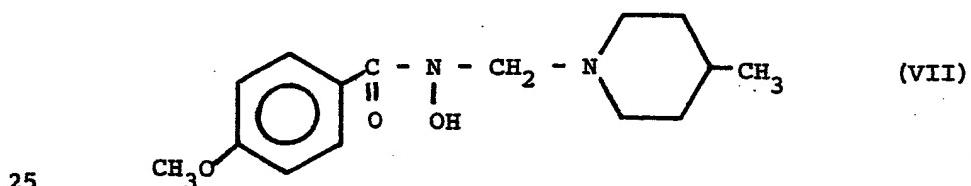
10 Analyse :

	Eléments	Calc. %	Trouvé %
	C	63,64	63,16
	H	7,57	7,27
15	N	10,61	10,76

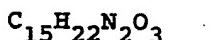
EXEMPLE VII

Acide N [(pipéridino-1 méthyl-4)méthyl]méthoxy-4' benzohydroxamique.

20



25



M = 278

Quantités utilisées :

- Méthyl-4 pipéridine 4,95 g (0,05 mole)

- Solution aqueuse de formol à 30% 5 cm³ (0,05 mole)

30

- Acide méthoxy-4 benzohydroxamique 8,35 g (0,05 mole)

A froid, le mélange réactionnel durcit rapidement. Un chauffage progressif jusqu'à 50°C durant 1/2 heure assure la déshydration de la masse.

Purification par lavage à l'éther.

35

Produit brut obtenu : 12 g

Rendement : 86%

Recristallisation dans l'acétonitrile : R^{dt} = 71%.

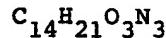
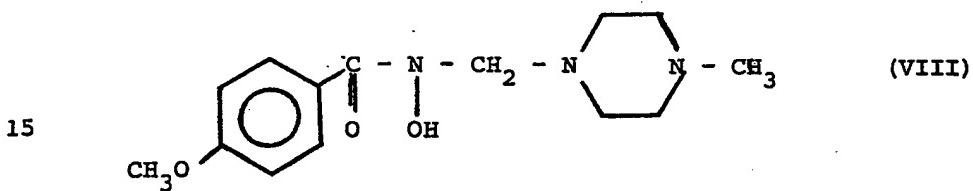
F = 117°C.

Analyse :

	Eléments	Calc. %	Trouvé %
5	C	64,75	64,69
	H	7,91	7,95
	N	10,07	10,25

EXEMPLE VIII

10 Acide N[(pipérazino-1 méthyl-4)méthyl]méthoxy-4' benzohydroxamique.



M = 279

Quantités utilisées :

- 20 - N-méthyl pipérazine 5 g (0,05 mole)
 - Solution aqueuse de formol à 30% 5 cm³ (0,05 mole)
 - Acide méthoxy-4 benzohydroxamique 8,35 g (0,05 mole)
- On effectue un chauffage progressif jusqu'à 70°C pendant

1 heure.

25 La purification est réalisée par lavage à l'éther.

Produit brut obtenu : 9,5 g

Rendement : 70%

Recristallisation dans l'acétonitrile : R^{dt} = 78%

F = 126°C

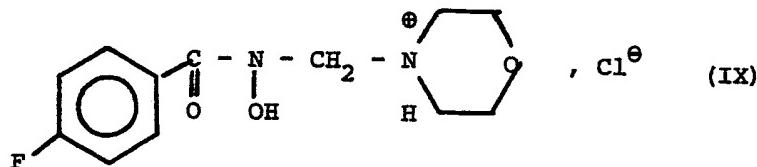
30 Analyse :

	Eléments	Calc. %	Trouvé %
35	C	60,22	60,38
	H	7,53	7,62
	N	15,05	15,08

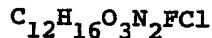
EXEMPLE IX

Acide N[(morpholino-4)méthyl]fluoro-4' benzohydroxamique
(Chlorhydrate).

5



10


 $M = 290,5$

L'acide fluoro-4 benzohydroxamique est préparé comme l'acide benzohydroxamique dans l'exemple I, à partir de :

- Solution méthanolique d'hydroxylamine base 180 cm^3
- Fluoro-4 benzoate de méthyle $15,4 \text{ g}$ ($0,1$ mole)

15

- Acide acétique N q.s.p. pH = 4

Produit brut obtenu : $9,6 \text{ g}$. Rendement : 62% . Après recristallisation dans CH_3COOH $0,25 \text{ N}$, rendement : 82% .

L'acide N[(morpholino-4)méthyl]fluoro-4' benzohydroxamique est ensuite préparé par la méthode générale en utilisant :

20

- Morpholine $4,35 \text{ g}$ ($0,05$ mole)
- Solution aqueuse de formol à 30% 5 cm^3 ($0,05$ mole)
- Acide fluoro-4 benzohydroxamique $7,75 \text{ g}$ ($0,05$ mole)

Un chauffage de ce mélange à 50°C pendant $1/2$ heure, donne une huile ambrée. Celle-ci est lavée au diisopropyl éther, puis dissoute dans l'éther éthylique.

La base de Mannich est isolée sous forme de chlorhydrate en traitant la solution précédente par l'éther chlorhydrique.

Produit obtenu : $3,5 \text{ g}$

Rendement : 24%

30

Purification par lavage à l'acetonitrile.

$F = 142^\circ\text{C}$.

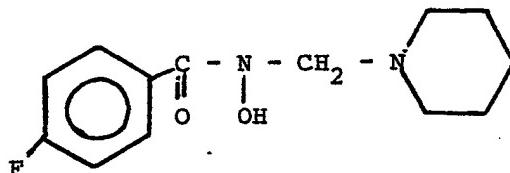
Analyse :

	<u>Eléments</u>	<u>Calc. %</u>	<u>Trouvé %</u>
35	C	49,57	48,77
	H	5,51	5,50
	N	9,64	9,43
	Cl	12,22	12,56

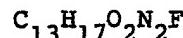
EXEMPLE X

Acide N[(pipéridino-1)méthyl]fluoro-4' benzohydroxamique.

5



(X)

 $M = 252$

10 Quantités utilisées :

- Pipéridine 4,25 g (0,05 mole)

- Solution aqueuse de formol à 30% 5 cm³ (0,05 mole)

- Acide fluoro-4 benzohydroxamique 7,75 g (0,05 mole)

On a effectué un chauffage progressif pendant 1 heure jusqu'à 15 qu'à 60°C.

Purification par lavage à l'éther.

Produit brut obtenu : 6,5 g

Rendement : 43%

 $F = 90^\circ C$

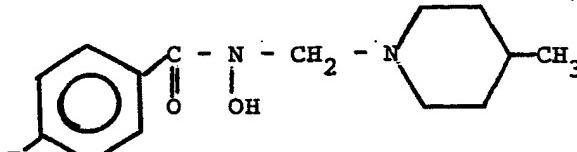
20 Analyse :

	Eléments	Calc. %	Trouvé %
	C	61,90	62,29
	H	6,74	6,77
25	N	11,11	10,80

EXEMPLE XI

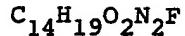
Acide N[(pipéridino-1 méthyl-4)méthyl]fluoro-4' benzohydroxamique.

30



(XI)

35

 $M = 266$

Quantités utilisées :

- Méthyl-4 pipéridine 4,95 g (0,05 mole)
- Solution aqueuse de formol à 30% 5 cm³ (0,05 mole)
- Acide fluoro-4 benzohydroxamique 7,75 g (0,05 mole)

Un chauffage à 70°C pendant 1/2 heure donne, après refroidissement, un solide blanchâtre.

Produit brut obtenu : 7,8 g

Rendement : 58%

Recristallisation dans l'acétonitrile : R^{dt} = 65%

F = 94°C.

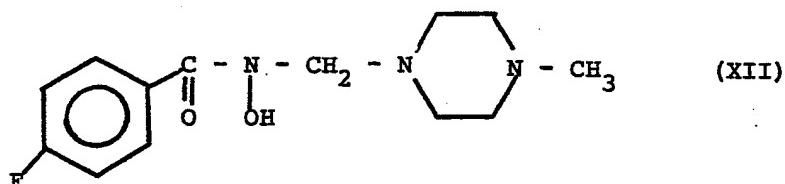
10 Analyse :

	Eléments	Calc. %	Trouvé %
	C	63,16	62,79
	H	7,14	7,09
15	N	10,53	10,93

EXEMPLE XII

Acide N[(pipérazino-1 méthyl-4)méthyl]fluoro-4' benzohydroxamique.

20



25

$C_{14}H_{21}O_3N_3$ M = 279
Quantités utilisées :

- N-méthyl pipérazine 5 g (0,05 mole)
- Solution aqueuse de formol à 30% 5 cm³ (0,05 mole)
- Acide fluoro-4 benzohydroxamique 7,75 g (0,05 mole)

On chauffe le mélange réactionnel à 70°C pendant 1/2 heure. Après refroidissement, on obtient une pâte blanchâtre que l'on purifie par lavage à l'éther.

Après une seconde purification par lavage à l'acétonitrile, on obtient 6 g de produit.

Rendement : 50%

F = 138°C.

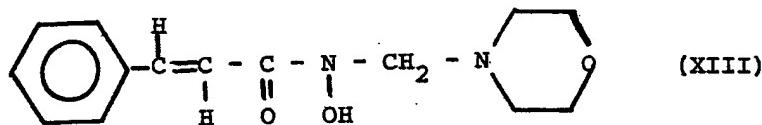
Analyse :

	<u>Eléments</u>	<u>Calc. %</u>	<u>Trouvé %</u>
5	C	58,43	58,06
	H	6,74	6,68
	N	15,73	15,49

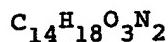
EXEMPLE XIII

Acide N[(morpholino-4)méthyl]cinnamohydroxamique.

10



15

 $M = 262$

Quantités utilisées :

- Morpholine 4,35 g (0,05 mole)
- Solution aqueuse de formol à 30% 5 cm³ (0,05 mole)
- 20 - Acide cinnamohydroxamique (préparé à partir de cinnamate de méthyle selon l'exemple I). 8,1 g (0,05 mole)

On a effectué un chauffage progressif pendant 1 heure jusqu'à 70°C.

25 La pâte obtenue est purifiée par lavage à l'éther.

Produit brut obtenu : 10,5 g

Rendement : 80%

Recristallisation dans l'acetonitrile : R^{dt} = 68%

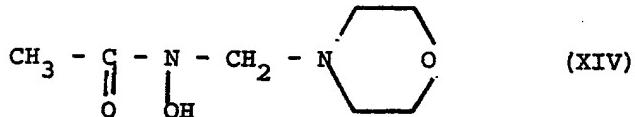
F = 127°C

30 Analyse :

	<u>Eléments</u>	<u>Calc. %</u>	<u>Trouvé %</u>
35	C	64,12	63,92
	H	6,87	6,96
	N	10,69	10,52

EXEMPLE XIV

Acide N[(morpholino-4)méthyl]acétohydroxamique



5

Pour préparer l'acide acétohydroxamique, on utilise comme réactif l'anhydride acétique.

Dans un ballon, on chauffe à reflux, le mélange suivant :

- 10 - Chlorhydrate d'hydroxylamine 14 g (0,2 mole)
- Anhydride acétique 42 g (0,4 mole).

On poursuit cette opération tant que tout le chlorhydrate n'est pas dissout. Lorsque le dégagement de gaz chlorhydrique a cessé (environ 1 heure), on refroidit le mélange et on le dilue avec de l'eau glacée (environ 150 cm³). On neutralise le résidu au bicarbonate de sodium.

On traite alors cette solution par un excès d'acétate cuivre : le sel de cuivre de l'acide acétohydroxamique, de couleur verte, précipite. On le lave avec un peu d'eau.

20 Puis on le met en suspension dans l'éthanol absolu ; on fait passer dans ce milieu, pendant environ 1/4 d'heure, un courant d'H₂S : le sulfure de cuivre de couleur noire précipite, tandis que l'acide hydroxamique libéré se solubilise dans l'alcool.

Par évaporation de l'alcool, on recueille 6,6 g d'un produit 25 rougeâtre.

Rendement brut calculé à partir de l'anhydride acétique : 48%.

L'acide N[(morpholino-4)méthyl]acétohydroxamique est ensuite préparé en utilisant :

- 30 - Morpholine 4,35 g (0,05 mole)
- Solution aqueuse de formol à 30% 5 cm³ (0,05 mole)
- Acide acétohydroxamique 3,75 g (0,05 mole)

35 Nous avons chauffé le mélange réactionnel progressivement pendant 1/2 heure jusqu'à 50°C. Le produit obtenu est une huile ambrée de laquelle naissent des cristaux après un séjour de 48 heures au dessicateur sous vide. On les lave au cyclohexane contenant très peu d'éther.

Produit obtenu : 1,3 g

Rendement : 15%

F = 80°C.

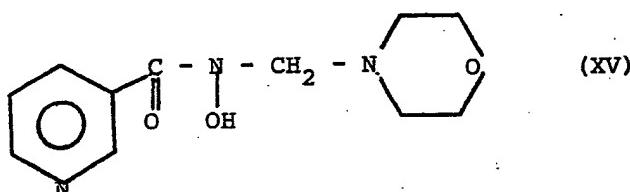
Analyse :

	<u>Eléments</u>	<u>Calc. %</u>	<u>Trouvé %</u>
	C	48,28	47,99
5	H	8,05	8,13
	N	16,09	15,91

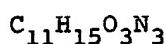
EXEMPLE XV

Acide N[(morpholino-4)méthyl]nicotino-hydroxamique.

10



15



M = 237

Dans la première partie de la synthèse de l'acide nicotino-hydroxamique, à savoir la formation de l'hydroxamate de sodium, on a repris la méthode de l'exemple I, en utilisant les quantités suivantes :

- Solution méthanolique d'hydroxylamine base 180 cm^3
- Nicotinate de méthyle $13,7 \text{ g}$ ($0,1$ mole)

On laisse reposer ce mélange 48 heures.
En raison de sa solubilité dans le méthanol, l'hydroxamate ne précipite que très peu.

On a poursuivi la synthèse en utilisant, pour la libération de l'acide hydroxamique, une résine échangeuse d'ions, selon la méthode générale décrite par WISE et BRANDT.

La petite quantité de sel de sodium formé est isolée, finement pulvérisée et remise en suspension dans le méthanol.

Par ailleurs, environ 50 g de résine Amberlite IRC-50 est chargée au moyen de 100 cm^3 d'acide chlorhydrique normal, puis lavée 3 fois avec 40 cm^3 de méthanol.

La solution méthanolique d'hydroxamate est mélangée à la résine chargée, et abandonnée environ 1/2 heure. On agite de temps en temps, tout en vérifiant le pH du milieu réactionnel : on rajoute de la résine tant que celui-ci n'est pas acide (pH = 5 à 6).

La résine est ensuite filtrée à la trompe à vide et lavée avec un peu de méthanol. Le filtrat et les solutions de lavage sont évaporées à sec.

On recueille 9,6 g d'acide hydroxamique brut.

5

Rendement : 70%

Recristallisation dans l'éthanol : $R^{dt} = 79\%$

On peut aussi employer le mélange acétone-éther de pétrole.

L'acide N[(morpholino-4)méthyl]nicotino-hydroxamique est ensuite préparé selon la méthode générale, en utilisant les quantités suivantes :

- Morpholine 4,35 g (0,05 mole)

- Solution aqueuse de formol à 30% 5 cm³ (0,05 mole)

- Acide nicotino-hydroxamique 6,9 g (0,05 mole)

Un chauffage progressif d'une durée de 1 heure jusqu'à 60°C 15 a conduit à une huile ambrée. On l'a placée 12 heures au dessicateur sous vide, ce qui a provoqué sa cristallisation.

La masse cristalline est purifiée par un lavage à l'acetonitrile puis à l'éther.

Produit brut obtenu : 4,1 g

20

Rendement : 34%

F = 120°C.

Analyse :

	Eléments	Calc. %	Trouvé %
25	C	55,70	55,68
	H	6,33	6,47
	N	17,72	17,37

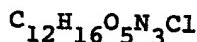
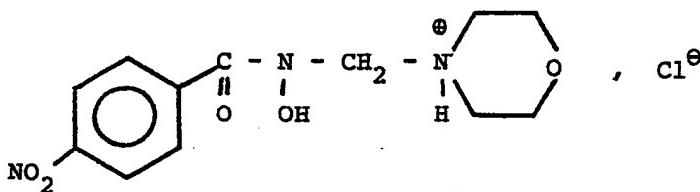
EXEMPLE XVI

30

Acide N[(morpholino-4)méthyl]nitro-4' benzohydroxamique.

Ce composé a été obtenu par la méthode générale décrite, sous forme de chlorhydrate :

35



$$M = 317,5$$

Quantités utilisées :

- Morpholine 4,35 g (0,05 mole)
 - Solution aqueuse de formol à 30% 5 cm³ (0,05 mole)
 - Acide nitro-4 benzohydroxamique 9,1 g (0,05 mole)
- 5 (préparé selon l'exemple I en utilisant le nitro-4 benzoate de méthyle)

Un chauffage au bain-marie à 50°C pendant une heure donne une huile ambrée..

On isole le chlorhydrate de la base de Mannich en utilisant 10 la technique générale.

10 Produit obtenu : 4,2 g

Rendement : 26%

F = 146°C

EXAMPLE XVII

Activité anti-inflammatoire.

15 La recherche de l'activité anti-inflammatoire a été effectuée selon la technique de WINTER (Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1962, 3, p. 544-547) sur les produits suivants : II, III, IV, VI.

A) Principe :

20 L'oedème est provoqué chez le rat par une injection sous-plantaire au niveau de la patte postérieure d'une suspension de Carragénine (Satiagum Type B standard L, Ets Arlés) à 1% dans l'eau distillée.

Le pourcentage d'inhibition de l'inflammation est évalué 25 3 heures après l'injection de l'agent phlogogène.

B) Protocole expérimental :1) Choix des animaux

Nous avons sélectionné des lots de 6 rats mâles, souche Wistar, de poids compris entre 120 et 160 g, soumis à un régime préalable identique.

30 2) Conditions expérimentales générales

Pour chaque essai, nous avons réparti les animaux en

3 lots :

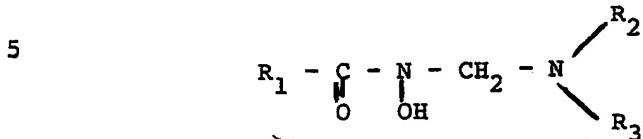
- Lot I : lot témoin
- Lot II : lot traité à la phénylbutazone
- Lot III : lot traité par le produit à tester.

	Produit	Doses en mg/kg	% d'inflammation	% d'inhibition
5	II	200	77,3	36
		150	103,3	14,8
10	III	200	54,5	55
		150	70,8	41,6
		100	89,8	25,9
15	IV	200	94,5	22,2
		150	104,8	13,4
20	VI	200	84,7	30,1
		150	106,3	11,5
25	Phényl- butazone	200	26,6	77
		100	45,2	62

Bien entendu, l'invention n'est pas limitée aux exemples décrits. Elle est susceptible de nombreuses variantes, accessibles à l'homme de l'art, suivant les applications envisagées, et sans s'écartez pour autant de l'esprit de l'invention.

REVENDEICATIONS

1.- Nouveaux composés dérivés d'acides hydroxamiques, caractérisés en ce qu'ils présentent la formule générale :



dans laquelle :

10 R₁ est un reste alcoyle ou aryle ou un hétérocycle,
R₂ et R₃ sont des restes alcoyle, pouvant former un cycle,
ces composés pouvant être sous forme de sels.

2.- Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R₁ est un cycle benzénique, éventuellement substitué par au moins un radical alcoxy ou nitro ou un halogène.

15 3.- Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R₁ est un radical méthyle -CH₃.

4.- Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R₁ est un radical styryle C₆H₅-CH=CH-.

20 5.- Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce
que R₁ est un cycle pyridinique.

6.- Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisés en ce que R₂ et R₃ forment un cycle morpholino, pipéridino, méthyl-4 pipéridino ou N-méthyl pipérazino.

25 7.- Procédé de préparation de composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on soumet à une amino-méthylation un acide hydroxamique de formule :



par réaction de l'acide hydroxamique avec du formaldéhyde et une amine de formule :



R_1 , R_2 , R_3 , ayant les significations ci-dessus.

8.- Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que l'on fait réagir l'amine et le formaldéhyde, en proportions sensiblement équimoléculaires, et en ce que l'on ajoute ensuite l'acide hydroxamique au mélange.

5 9.- Nouveaux médicaments, notamment à propriétés anti-inflammatoires, caractérisés en ce qu'ils comportent comme substance active au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6.

10 10.- Médicaments selon la revendication 9, caractérisés en ce que ledit composé est :

- l'acide N_{[(}(pipéridino-1)méthyl]benzohydroxamique.
- l'acide N_{[(}(pipéridino-1 méthyl-4)méthyl]benzohydroxamique.
- l'acide N_{[(}(pipérazino-1 méthyl-4)méthyl]benzohydroxamique.
- l'acide N_{[(}(pipéridino-1)méthyl]méthoxy-4' benzohydroxamique.